

Receptorok a gasztroenterológiában: történeti áttekintés

Buzás György Miklós dr.

Ferencvárosi Egészségügyi Szolgáltató Közhasznú Nonprofit Kft., Gasztroenterológia, Budapest

Az élő szervezetekben az élettani folyamatokat a sejt-hártyán elhelyezkedő jelátvivők – receptorok – közvetítik. A jelátvivők tanulmányozása több mint 125 éve foglalkoztatja a biológiai tudományok művelőit [1]. A PubMed-ben a „receptor” keresőszónál 1 209 240 közlemény szerepel: az első 1905-ből származik (<http://www.pubmed.com>, 2018. 11. 27.), jelezve a hatalmas érdeklődést, amely a témát övezte. A dolgozat célja a receptorok történetének áttekintése.

A receptor fogalmának kialakulása

A 'receptor' kifejezés a XIX–XX. század fordulóján alakult ki. Eredete a latin *recipio* = kapni szó, amely előbb a francia nyelvből került át [2]. „Előfutára” a *ceptor* kifejezés, amely a latin *ceptus* = elvenni terminusból származik, és Charles Scott Sherrington (1857–1952) fiziológus, filozófus és költő vezette be (Nobel-díj: 1932) [3]. Neurofiziológiai tanulmányában a *ceptor* olyan struktúra, amely megfelelő inger hatására kémiai folyamatot indít el [1]. Ilyen anyag volt a Jokichi Takamine (1854–1922) által 1901-ben felfedezett adrenalin és az 1828 óta ismert nikotin [3, 4]. 1878-ban John Newport Langley (1852–1925) kutyakísérletek során észlelte, hogy az atropin és a pilokarpin a nyálmirigyekben vegyületekhez, míg a nikotin és a kuraré „kontraktilis anyaghoz” kötődik: az előbbieket „*receptív anyagok*” nevezte [1, 5]. A receptív anyagok kiváltotta válasz mennyiségi elemzését Langley diákja, Archibald Vivian Hill (1886–1977) londoni biofizikus és fiziológus végezte el, aki matematikai képletbe foglalta a békahasizom nikotin kiváltotta összehúzódásának időbeli lezajlását: ez volt az első dózis-hatás görbe – izomélettani kutatásaiért 1922-ben Nobel-díjat kapott.

A 'receptor' kifejezést először Paul Ehrlich (1854–1915) javasolta az immunológiában olyan biológiailag aktív molekulákra, amelyek a sejtek felületén helyezkednek el. 1897-ben feltételezte, hogy a baktériumokon és a sejteken elhelyezkedő „oldalláncok” kapcsolódnak egymáshoz és semlegesítik a toxinokat: ezeket előbb *amboceptor*nak, majd *receptor*nak nevezte (Nobel-díj: 1908) [6].

A receptorokra ható vegyületek agonista és antagonistá jellegét Alfred Joseph Clark (1885–1941) edinburghi farmakológus mutatta ki 1926-ban: az acetyl-kolin és az atropin szívmozgásra és békahasizomra gyakorolt hatását tanulmányozta. Ő mutatta ki a koncentráció-hatás görbe jobbra tolódását [4, 7]. Munkáját a horvát születésű, Budapesten is tanult Heinz Otto Schild (1908–1984) tökéletesítette, kidolgozva a ligand-receptor kompetitív, nonkompetitív, kooperatív és irreverzibilis kötődési modelljeit [4]. A receptorkutatás számos új módszerrel bővült (radioaktív és nem radioaktív meghatározások, fluoreszcenciapolarizáció, felületi plazmonrezonancia, rekombináns receptorok vizsgálata) [8].

Az *Orvosi Hetilap*ban 1964 és 2018 között 224 közlemény jelent meg a receptorokról: (<http://www.pubmed.com>, 2018. 11. 09.): ezek foglalkoznak hormonreceptorokkal [9], gyulladásos bélbetegségek molekuláris aspektusaival [10], neuroendokrin tumorok kezelésével [11], a Toll-szerű receptorokkal [12], a tirozin-kináz-receptor-gátlókkal [13] és a proteoglikánreceptorokkal [14]; mindegyiknek van gasztroenterológiai vonatkozása.

A gastrointestinalis receptorok története

Acetyl-kolin-receptorok

A strasbourgi német farmakológus, Otto Loewi (1873–1961) 1921-ben mutatta ki, hogy a vagusvégződésekből olyan anyag szabadul ki, amely csökkenti a szívritmust. 1929-ben Sir Henry Hallett Dale (1875–1968) brit fiziológus azonosította az acetyl-kolint: ez volt az első neurotransmitter. Loewi és Dale 1936-ban kapott Nobel-díjat [3]. Az acetyl-kolin nikotin típusú receptorát 1963-ban írták le: a neurotranszmisszióban fontos, és nemcsak receptorként, hanem ioncsatornaként is működik. A muszkarint a légyölő galócából (*Amanita muscaria*) vonta ki a dorpati egyetemen (ma: Tartu, Észtország) a farmakológia egyik megalapítója, Johann Ernst Oswald Schmiedeberg (1838–1921). Az M-receptor létét már 1908-ban feltételezte Walther Straub (1874–1944) lipcei farmakológus, kimutatva atropin- és muszkarin-antagonista hatását. Struktúráját 1957-ben röntgendiffrakci-

óval állapították meg [1], s máig 5 típusát (M_{1-5}) különböztetik meg. A gyomor fali sejtjein M_1 típusú receptorok helyezkednek el, míg az izomsejteken, ereken és nyálmirigyekben M_3 -receptorok találhatók.

Az M_{1-5} -receptorok G-proteinek által fejtik ki hatásukat, amelyek már a baktériumokban is jelen vannak, és végigkövették a fajfejlődést. Strukturálisan 7 transzmembrán részből álló heterodimerek, és guanint tartalmaznak. A G-protein-családot 1976-ban Alfred G. Gilman (1941–2015) és Martin Rodbell (1925–1998) fedezte fel; 1994-ben Nobel-díjat kaptak. Ma 18-féle G-protein ismert, génjeik a humán genom egyik legnagyobb családját alkotják.

Az M_1 -receptor típusos antagonistája az ókorból ismert atropin. Először 1540-ben alkalmazta görcsoldóként a zürichi Conrad Gessner (1516–1565); 1872-ben Rudolf Peter Heinrich Heidenhain (1834–1897) mutatta ki, hogy csökkenti a nyáleválasztást, hidrogén-klorid (HCl)-gátló hatását pedig 1896-ban Usakov szentpétervári doktorandusz mutatta ki [3, 15]. A hiperaciditás és a peptikus fekély kezelésére széleskörűen használták, de mellékhatásai miatt számos analógot fejlesztettek ki (1956: propantelin-bromid, 1959: oxifenciklamin, 1960: izopropamid-jodid, 1961: poldin metil-szulfát, 1962: glikopirronium-bromid). Mivel az M_1 -receptorok a simaizomsejteken és ereken is megtalálhatók, a kutatások szelektív vegyületek keresésére irányultak, így 1977-ben a pirenzepint, 1985-ben a telenzepint szintetizálták, de a H_2 -receptor-blokkolókkal nem tudták felvenni a versenyt [15, 16].

Hisztaminreceptorok

A hisztamint Adolf Windaus (1876–1959) szintetizálta 1907-ben [3]. Henry Hallett Dale jellemezte főbb hatásait, de a Nobel-díjat 1936-ban az idegrendszeri jelátvit-

tel felfedezéséért kapta. Az első antihisztamint 1941-ben szintetizálták francia vegyészek, de azok nemszelektívek és toxikusak voltak. Angol és amerikai cégek állították elő a difenhidramint (1943), feniramint (1951), ciproheptadint (1965): ezek nem befolyásolták a HCl-termelést, hanem centrális szedatív hatásuk volt, ezért feltételezték, hogy hatásukat *hisztamin H_1 -receptorok* közvetítik [16]. 1938-ban Hetényi Géza (1894–1959) próbálkozott hisztamin-deszenzibilizációs kezeléssel, mivel kutyában a hisztamin emelkedő adagban gátolta az atófánfekélyek keletkezését. Fekélybetegekben az őszi-tavaszi deszenzibilizációs kúrák 7 éves követés után az esetek 85%-ában megelőzték a recidívákat: ezek is a receptorokra hatottak, a professzor tudta nélkül [17].

Az első H_1 -receptor-antagonistát 1933-ban fedezte fel Daniel Bovet (1907–1992) svájci-olasz farmakológus, kimutatva, hogy a piperoxan gátolja a hisztamin indukálta hörgőgörcsöt tengerimalacban (orvosi Nobel-díj: 1957) [3, 16].

Angliában Raymond Perry Ahlquist (1914–1983) azonosította az alfa- és béta-adrenerg receptorokat 1948-ban, és ennek nyomán Schild feltételezte, hogy a hisztamin is különböző receptorokon fejt ki hatásait. Sir James Whyte Black (1924–2010) skót kutató 1958-ban kezdte kutatásait, és klasszikussá vált kísérleti modelleken sikerült elkülönítenie a hisztamin hatásait. A hisztamin H_2 -receptorokról szóló dolgozatot 1972-ben közzölték, amely az egyik legtöbbet idézett munka lett a szakirodalomban (Nobel-díj: 1998) [18]. A H_2 -receptor-antagonisták történetét az 1. táblázatban vázoljuk [15, 16, 19, 20]. A H_2 -receptor-blokkolók háttérbe szorították az antacid és antikolinerg szereket: uralmuk két évtizedig tartott, amikor a protonpumpagátlók és a *Helicobacter pylori*-eradikáció átvette helyüket. Kétséges, hogy az új generációs protonpumpagátlók és a kálium-

1. táblázat | A hisztamin H_2 -receptor-blokkolók története [15, 16, 19, 20]

Év	Vegyület	Kémiai szerkezet	Gyógyszer	Megjegyzés
1970	Burimamid	Imidazolgyűrű	Az első kompetitív H_2 -receptor-blokkoló	Rossz felszívódás
1970	Metiamid	Imidazolgyűrű	Jól felszívódó, szelektív H_2 -receptor-antagonista	Agranulocytosis miatt visszavonták
1972	Cimetidin*	Imidazolgyűrű	Az első, Tagamet® néven gyógyszerári forgalomba kerülő H_2 -receptor-antagonista	1983-ban, a világon először, forgalma meghaladta az évi 1 milliárd dollárt
1975	Oxmetidin	Guanidin-izocitozin	A cimetidinnél erősebb hatású	Nem került forgalomba
1982	Ranitidin*	Furángyűrű	Zantac® néven került forgalomba	1986-ban évi 2 milliárd dolláros forgalma volt
1982	Famotidin*	Guanidiltiazol	Prevacid® néven 1985-ban került forgalomba	Hatása erősebb és hosszabb időtartamú, mint a cimetidiné/ranitidiné
1982	Nizatidin	Tiazolgyűrű	Axid® néven került forgalomba	A ranitidin és a famotidin mellett háttérbe szorult
1991	Ebrotidin	Furángyűrű	A ranitidinnel azonos hatású + cytoprotectiv	A nyombélfekély akut kezelésében jobb a ranitidinnél, fenntartó kezelésben azonos hatású
1992	Lafutidin	Furfuril-szulfonil-piperidinil-acetamid-származék	A lanzoprazollal egyenértékű a fekély gyógyításában és a <i>Helicobacter pylori</i> -eradikációban. Refluxbetegségben gyengébb	Nem került forgalomba

*Magyarországon a cimetidin (Chinoín), a ranitidin, a famotidin (Richter) került forgalomba, eredeti szintézis eljárások alkalmazásával.

csatorna-blokkolók mellett lesz-e további fejlesztés a H_2 -receptor-blokkolók területén.

A H_2 -receptor szerkezetét röntgendiffrakciós vizsgálattal 1984-ban tisztázták: hatását G-proteinhez kapcsolódva fejtik ki [21].

A H_2 -receptor-blokkolók kutatásával Pécsen Jávort Tibor (1926–2007) és Mózsik Gyula foglalkozott, több évtizeden át klinikai és farmakológiai vizsgálatokat végezve; tevékenységüket számos hazai és nemzetközi publikáció jelzi [22].

A *hisztamin H_3 -receptor* 1983-ban írták le a központi idegrendszerben: szerepe a hisztaminszintézis szabályozása. A gyomorban 1991-ben írták le. Önszabályozó szerepe a carbakol- és pentagasztrinstimulált HCl-szekréció gátlása révén érvényesül. A receptor egy 70 kilodalton (kDa) tömegű protein, amelyet kísérleti gyomordaganat sejtjein sikerült izolálni. A H_3 -receptor az N-metil-hisztamin stimulálja, a tioperamid gátolja, a ranitidin viszont nem hat rá. A H_3 -receptor is a G-proteinhez kapcsolt szupercsaláddhoz tartozik. Agonistája a pitolizant, idegrendszeri serkentő hatással rendelkezik, és narcolepsiában, Parkinson-betegségben, alvási apnoében használják. Emésztőszervi alkalmazása nincs [23].

A receptorcsalád utolsó tagja a *hisztamin H_4 -receptor*: 2001-ben azonosították. A hisztamin eozinofil sejtekre gyakorolt kemoattraktív hatása már 1975 óta ismert volt. A H_4 -receptor mastocytákon, vékony- és vastagbél-epithelsejteken, lépben és csontvelőben sikerült lokalizálni; G-proteinhez kapcsolt fehérje. Agonistái közül a toreforant került alkalmazásra a rheumatoid arthritis, asztma, psoriasis és pruritus kezelésében. Reményeket fűznek ahhoz, hogy újabb H_4 -receptor-antagonisták hatásosak lesznek az eozinofil mediálta kórképek (oesophagitis, gastroenteritis) kezelésében [24].

Dopaminreceptorok

A dopamint 1910-ben szintetizálták a londoni Wellcome-laboratóriumban, és 1957-ben mutatták ki az idegrendszerben, mellékvesében és szimpatikus idegvégződésekben. A vegyület neurotranszmitter jellegét 1958-ban igazolták Arvid Carlsson (1923–2018) és munkatár-

sai a lundi egyetemen (2000: élettani Nobel-díj). A dopaminreceptor 1976-ban fedezték fel, és azóta 5 altípusát különítették el; 2 családba oszthatók: a D_1 – D_5 -receptorok a D_1 -családba tartoznak és G-proteinhez kapcsolódnak, a D_{2-4} -receptorok pedig a D_2 -családba sorolandók, és önszabályozó, illetve poszt-szinaptikus jellegűek. A dopaminerg jelátvitelnek elsősorban az idegrendszerben van fontos szerepe (Parkinson-kór, skizofrénia, alkohol- és drogfüggés, Gilles de la Tourette- és figyelemhiányos hiperaktivitás szindróma). Szabó Sándor Bostonban az 1980-as években mutatta ki, hogy a D_2 -receptorok részt vesznek a ciszteamin indukálta kísérleti nyombélfekély patogenezisében [25], majd 2015-ben igazolta, hogy kísérleti colitisben a D_2 -receptor-agonisták csökkentik a vascularis endothelialis növekedési faktort (vascularis endothelial growth factor – VEGF) mediálta vascularis permeabilitást és ezáltal a nyálkahártya gyulladását [26]. Az itopridet 1994-ben fejlesztették ki; dopamin (D_2)-receptor-antagonista, és acetyl-kolin-észteráz-gátló hatása van [16].

Szerotoninreceptorok

A szerotonint 1948-ban fedezték fel a clevelandi klinikán mint keringő vasoconstrictor anyagot [27]. Egy évvel később kiderült, hogy szerkezete 5-hidroxi-triptamin (5-HT); 1951-ben szintetizálták [16]. Kezdetben a thrombocytákban és az enterokromaffin sejtekben, majd 1953-ban az idegrendszerben mutatták ki jelenlétét. A keringő szerotonin 95%-a a bél enterokromaffin sejtjeiből származik. A szerotoninreceptorokat 1957-ben azonosította John Henry Gaddum (1900–1965) és munkatársa; kezdetben D-típusú, musculotrop és M-típusú, neurotrop receptorokat írtak le: az utóbbiakat később átnevezték 5-HT-receptoroknak [28]. A kutatások során 15 receptort azonosítottak a központi idegrendszerben és a gyomor-bél rendszer epithel- és izomsejtjein: ezek eredményeképpen számos gyógyszer került alkalmazásra a depresszió, a skizofrénia, a motilitászavarok és a hányinger kezelésére. Az 5-HT-receptorok is G-proteinhez kapcsolódva működnek. A 2. táblázatban az emésztő-

2. táblázat | Az 5-hidroxi-triptamin-receptorok, -agonisták és -antagonisták története [15, 16, 29]

Év	Vegyület	Hatásmechanizmus	Indikációk
1957	Metoklopramid	5-HT ₄ -agonista, 5-HT ₃ -antagonista, D ₂ -receptor-antagonista	Prokinetikum, hányinger kezelése
1974	Domperidon	D ₂ -receptor-antagonista, 5-HT ₃ -antagonista	Prokinetikum, hányinger, gastroparesis, IBS, funkcionális diszpepszia kezelése
1988	Cizaprid*	5-HT ₄ -agonista, D ₂ -antagonista, 5-HT _{2A, 2B} -antagonista, α_1 -adrenoceptor-agonista	Funkcionális diszpepszia, refluxbetegség, gastroparesis, IBS kezelése
1990	Ondanzetron	5-HT ₃ -receptor-antagonista	Posztoperatív és kemoterápia utáni hányinger kezelése
1999	Prukaloamid	5-HT ₄ -receptor-agonista	Székrekedés kezelése

*Szívritmuszavarok miatt 2004-ben visszavonták.

5-HT = 5-hidroxi-triptamin; IBS = irritábilisbél-szindróma

szervi farmakológiában alkalmazásra lelt gyógyszerek fejlesztését mutatjuk be: mindegyikből több analógot fejlesztettek ki [15, 16, 29].

Hormonális receptorok

A gastrointestinalis endokrinológia a XX. század elején keletkezett, amikor az első hormonokat – szekretin és gasztrin – azonosították [30, 31]. A „klasszikus” hormonokkal szemben (szteroidok, tiroxin, tesztoszteron, ösztrogének) az emésztőszervi hormonok receptorai nem a sejtmagon vagy citoplazmában helyezkednek el, hanem a fentiekhez hasonlóan a sejthártyán. A kutatások iránya és az ismeretek bővülése a hormon felfedezése után a sejtes eredet, a hormont és receptorát kódoló gén azonosítása felé haladt (3. táblázat) [30–35]. Amint az endokrin sejtek és receptorok szétszórta helyezkednek el az emésztőtraktusban, a receptorokat kódoló gének is különböző kromoszómákon találhatók: ennek biológiai oka/jelentése nem ismert. A gastrointestinalis receptorok ligandjai a G-protein-család tagjaihoz kötődve fejtik ki hatásukat. A hormonkutatásba fektetett hatalmas szellemi és anyagi erőforrások aránylag kevés gyakorlati alkalmazást nyertek a gasztroenterológiában. Új szemléletet hozott az ún. izotópos terasztikai módszer; a kifejezés a terápia + diagnosztika összevonásából ered: az izotóppal jelzett szomatostatinanalógoknak (^{128}I , ^{131}I -oktreotid, ^{111}In -pentetreotid) – amellet, hogy jelzik a neuroendokrin tumorok lokalizációját – terápiás hatásuk is van, az újabb eredmények szerint javítják a túlélést [32]. *Tulassay Zsolt és mtsai* a szomatostatin terén értek el nemzetközileg is számon tartott eredményeket [34].

Tirozin-kináz-receptorok

A tirozint Justus von Liebig (1803–1873) német kémikus azonosította 1846-ban mint a pancreas emésztéstermékét. Szintézisét Emil Erlenmeyer (1825–1909) végezte el 1883-ban, szerkezetét Hermann Emil Louis Fischer (1852–1919) fejtette meg [36]. A tirozin részben esszenciális aminosav, beépül a polipeptidláncokba, és az adrenalin, noradrenalin, dopamin és melanin prekursor vegyülete. A kinázok foszfátcsoporthelyezését katalizálják nagy energiájú donormolekulákról (adenozin-trifoszfát [adenosine triphosphate – ATP]) specifikus struktúrákra: ez a foszforilációnak nevezett alapvető biokémiai folyamat. A tirozin-kinázok a jelátvitelben, sejt-differenciálódásban, immunvédekezésben és onkogenezisben játszanak szerepet: az emberi szervezetben több mint 500-fajta kináz található [37]. Angol nyelvterületen a nevük receptor-tirozin-kináz.

A sejtekhez az információ az extracelluláris tér felől kémiai vagy elektromos úton érkezik, és a sejthártyán át a génállományig bonyolult jelátviteli úton halad. A foszforiláció kutatása az 1950-es években kezdődött, és a kutatásoknak lendületet adott az Earl Wilbur Sutherland (1915–1974) által felfedezett adenozin-monofoszfát (AMP) és AMP-kináz (Nobel-díj: 1971) [3, 15, 37]. A tirozin-kinázok az ATP-ről egy foszfátcsoporthelyeznek fehérjék aminoterminális részére, és ezzel módosítják a fehérjemolekulák funkcióját. A tirozin-kináz-receptorok transzmembrán struktúrák: a sejthártyán kívül eső rész receptor, amely a fehérjék egyes aminosavszekvenciáival reagál; belső része enzim, amely foszforilálódik, és ezáltal egyes intracelluláris fehérjék szerkezete és

3. táblázat | Egyes gastrointestinalis hormonreceptorok története [9, 15, 16, 30–35]

Év	Hormon	Sejtes eredet	Receptorlokalizáció	Receptorgén-lokalizáció	Diagnosztikai és terápiás alkalmazások
1902	Szekretin	Duodenalis S-sejt (1983)	Pancreasacinus-sejt	11. kromoszóma	Szekretinteszt pancreasbetegségekben (1942); fekélyellenes kezelés (1966); gastrinoma diagnózisa (1972)
1905	Gasztrin	Antralis G-sejt (1964)	Fali sejtek (1982), colonepithel-sejt, pancreasacinus-sejt (trofikus hatás)	17. kromoszóma (1986)	Pentagasztrinteszt (1965); antigasztrintet- rápia (proglumid) (1968); G17 mérése (GastroPanel)
1928	Kolecisztokinin	Vékonybél-I-sejt	Duodenum, jejunum, ileum, colon, pancreas (CCK ₁) (1992) Gyomor, agykéreg, vagus, hipofízis, pajzsmirigy, vese, here (CCK ₂) (1999)	CCK ₁ RG: 4. CCK ₂ RG: 11. kromoszóma	CCK-teszt az epehólyag-motilitás és pancreas exokrin szekréció vizsgálatára (1973); proglumid, a CCK nemszelektív antagonistája; szelektív CCK ₂ -antagonisták (tumorelles hatása) (1986)
1972	Szomatostatin	Antralis D-sejt (1980), pancreas	S ₁₋₅ -receptorok, fali sejt, plexus myentericus neuron, pajzsmirigy	S ₁ RG: 14. S ₂ RG: 17. S ₃ RG: 23. S ₄ RG: 20. S ₅ RG: 16. kromoszóma	Szomatostatinreceptor izotópos kimutatása (1989); endokrin daganatok kezelése jelzett és nem jelzett szomatostatinanalógokkal
1980	Ghrelin	Gyomor P/D1 sejt	Hipofízis, parietalis sejtek, adipocyták	3. kromoszóma	Gastroparesis kezelése ghrelinreceptor-antagonistákkal (2014)

CCK = kolecisztokinin; CCKRG = kolecisztokininreceptor-gén; SRG = szomatostatinreceptor-gén

4. táblázat | A tirozin-kináz-receptor-gátlók története [13, 38]

Év	Vegyület	A tirozin-kináz-receptor-gátlás jellege	Gastrointestinalis indikáció
1996	Imatinib	PDGF-receptor-gátlás	GIST
2005	Szorafenib	EGF-, PDGF-receptor-gátlás	HCC
2005	Erlotinib	EGF-receptor-gátló	Pancreasrák
2006	Szunatinib	PDGF-, VEGF-, c-Kit-receptor	GIST és neuroendokrin tumor
2007	Nilotinib	BCR-ABL, PDGF	GIST
2009	Pazopanib	FGF-, VEGF-, PDGF-receptor	GIST
2011	Brivanib	VEGF-, FGF-receptor	HCC
2012	Regorafenib	VEGF-receptor	Metasztatikus CRC, GIST
2013	Linifanib	VEGF-, PDGF-receptor	HCC
2015	Apatinib	VEGF ₂ -receptor	Gyomorrák
2016	Tivatinib	MET-receptor	Előrehaladott HCC
2016	Levatinib	VEGF _{1,2} -, PDGF-, EGF-receptor	HCC, pancreasrák
2018	Anlotinib	VEGF ₂ -, PDGF-receptor-gátló	CRC, HCC, gyomorrák, nyelőcsőrák

BCR-ABL = a Philadelphia-kromoszóma-transzlokáció jele; CRC = colorectalis carcinoma; EGF = epidermalis növekedési faktor, FGF = fibroblastnövekedési faktor; GIST = gastrointestinalis stromalis tumor; HCC = hepatocellularis carcinoma; MET = hepatocytanövekedési faktor; PDGF = trombocytaeredetű növekedési faktor, VEGF = vascularis endothelialis növekedési faktor-1–3

funkciója módosul, megvalósítva a jelátvitelt. Az emberi genom 90 tirozin-kináz-gént tartalmaz, ezek 58 enzimet kódolnak. A tirozin-kináz-receptorok nagy affinitással rendelkeznek a növekedési faktorokkal, citokinekkel és hormonokkal szemben. Az ellenük kifejlesztett kis molekulájú vegyületek és monoklonális antitestek a mai, egyénre szabott kemoterápia részei [38].

A tirozin-kináz-gátlók fejlesztése a Philadelphia-kromoszóma felfedezésével kezdődött: 1973-ban a chicagói egyetemen kimutatták, hogy a 22. kromoszómának egy darabja a 9-esre transzlokálódott, ahol fúziós gént alkot; ennek termékét az amerikai Cambridge Egyetemen David Baltimore (1938) azonosította, kimutatva, hogy egy tirozin-kináz: ekkor már 1975-ben Nobel-díjat kapott a reverz transzkriptáz felfedezéséért. A gyógyszeripar érdeklődése csak az 1990-es években kezdődött, amikor a Ciba-Geigy cég kifejlesztette az imatinibet, amely 1996-ban vált gyógyszerre, és hatékonynak bizonyult a stromalis daganatok kezelésében: a főbb vegyületeket időrendi sorrendben a 4. táblázatban ismertetjük [16, 38].

Toll-szerű receptorok (toll-like receptor – TLR)

A TLR-ok egy fehérjecsaládot képviselnek, amelyek a sejthártyában helyezkednek el, és katalitikus aktivitásuk nincs; tulajdonképpen az immunrendszer őrszeméi. Központi szerepet játszanak a veleszületett immunitásban. A *toll* német szó, jelentése „nagyon jó, nagyszerű”, de van „klassz, féktelen, kerge, örült” jelentése is. A kifejezést Christiane Nüsslein-Volhard (1942) német genetikus használta először, amikor 1985-ben a *Drosophila melanogaster* egyik, mutációkat okozó, receptor jellegű géntermékét felfedezte (Nobel-díj: 1995). A 'toll-like' a

toll-receptor emberi homológiát jelöli. A kifejezés elterjedt az angol nyelvben, magyar fordítása nincs.

A TLR története több mint 100 évre vezethető vissza, amikor Richard Friedrich Johannes Pfeiffer (1858–1945) lengyel bakteriológus – Robert Koch (1843–1910) tanítványa – leírta, hogy a Gram-negatív baktériumok endotoxint termelnek, amely állatokban szeptikus sokkot okoz. Az endotoxin lipopoliszaharidszerkezetét tisztázták, és kiderült, hogy a baktériumok falának összetevője – de csak évtizedek múlva fedezték fel, hogy hatását receptorok révén fejt ki [3, 16].

Elsőként Jules A. Hoffmann (1941), a strassburgi egyetem biológusa és munkatársa mutatta ki, hogy az ecetlégyszerű veleszületett immunitással rendelkező gombás fertőzések ellen. Utóbb 8 gént azonosítottak a *Drosophila* genomjából, amelyek TLR-okat kódolnak [39]. Bruce Alan Beutler (1957) amerikai immunológus és genetikus, valamint munkatársai 1998-ban mutatták ki, hogy a TLR₄ az emlősök sejthártyáján a lipopoliszaharidreceptor-komplex része. Kutatásaiért Hoffmann és Bruce 2011-ben orvosi Nobel-díjat kaptak a veleszületett immunitás folyamatának tisztázásáért [40].

Ez idáig 14 TLR-t írtak le, 9 emberben is előfordul: ezek közül a TLR_{1, 2, 4, 5, 6} a sejthártyában, a TLR_{3, 4, 7, 9} intracellulárisan helyezkedik el. A TLR-okat először 2000-ben mutatta ki bostoni munkacsoport emberi tenyésztett vastagbélrák- és egérveseccarcinoma-sejteken [41]. Gyulladásos bélbetegségben a receptoroknak differenciált szerepük van: míg a TLR_{1, 3, 4, 5, 6, 7, 9} gyulladás-gátló hatással bír, a TLR_{2, 4, 6, 8} a bélnyálkahártya gyulladását segíti elő: a különböző kísérleti modelleken egymással ellentétes hatásokat mutattak ki [42]. A TLR-agonisták és -antagonisták jelenleg állnak klinikai vizsgá-

lat alatt: hatásosságukról még korai nyilatkozni. Hazai közleményben hangsúlyozták, hogy a TLR-oknak szerepük lehet a colitis ulcerosában megjelenő colorectalis daganatokban, de rendelkeznek antitumoralis hatásokkal is [43].

A májban a TLR-ok megtalálhatók, a hepatocytákon, a Kupffer-, sinusoidalis endothel- és dendritikus sejteken, valamint a biliaris epithelsejteken: a TLR₂, 3, 4, 5, 9 mindezek differenciáltan expresszálódik, és szerepük van a nem alkoholos steatohepatitisben, az alkoholos májbetegségben, a hepatitis B- és C-vírus-fertőzésben, a hepatocellularis carcinomában, az autoimmun májbetegségekben, a transzplantáció utáni szervkilökődésben és a részleges májresekcio utáni regenerációban [44, 45].

Összefoglalva, az élő szervezetekben az élettani folyamatokat a sejthártyán elhelyezkedő jelátvivők közvetítik. A receptor fogalma a XIX–XX. század fordulóján alakult ki. A kifejezést először 1910-ben alkalmazták biológiai-
lag aktív molekulákra, amelyek a sejtfelületen helyezkednek el. A kutatások iránya a ligandok azonosítása felől haladt a sejthártyán elhelyezkedő receptorok felé, ezt követte a receptor szerkezetének tisztázása, az agonista és antagonisták vegyületek szintézise, a receptorokat szabályozó gének azonosítása és a terápiás alkalmazások: az egyes időszakok között gyakran több évtized telt el. A téma fontosságát jelzi, hogy majdnem minden receptor felfedezését Nobel-díjjal ismerték el.

Köszönetnyilvánítás

A szövegszerkesztésben nyújtott segítségért József Jolánmak jár köszönet.

Irodalom

- [1] Prüll CR, Maehle AH, Halliwell RH. A short history of the drug receptor concept. Palgrave Macmillan, Basingstoke–New York, NY, 2008.
- [2] Stedman, TL. Stedman's Medical Dictionary. Williams & Wilkins, Baltimore, MD, 25th edn., 1989; p. 1327.
- [3] Sebastian A. A dictionary of the history of medicine. Parthenon Publishing Group, New York, NY–London, 1999.
- [4] Rang HP. The receptor concept: pharmacology's big idea. Br J Pharmacol. 2006; 147(Suppl 1): S9–S16.
- [5] Langley JN. Observations on the physiological action of extracts of the supra-renal bodies. J Physiol. 1901; 27: 237–256.
- [6] Ehrlich P, Sachs H. Ueber den Mechanismus der Amboceptorenwirkung. Berl Klin Med Wchschr. 1902; 21: 492–496.
- [7] Clark AJ. The antagonism of acetyl choline by atropine. J Physiol. 1926; 61: 547–556.
- [8] de Jong LA, Uges DR, Franke JP, et al. Receptor-ligand binding assays: technologies and applications. J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci. 2005; 829: 1–25.
- [9] Leövey A, Bakó G, Nagy E. Theoretical and clinical significance of hormone receptors. [A hormonreceptorok elméleti és klinikai jelentősége.] Orv Hetil. 1985; 126: 3007–3010. [Hungarian]
- [10] Miheller P, Múzes Gy, Galamb O, et al. Molecular biology background of inflammatory bowel disease. [Gyulladásos bélbetegségek molekuláris biológiai háttere.] Orv Hetil. 2006; 147: 1395–1403. [Hungarian]
- [11] Petrányi Á, Bodoky G. Drugs for the treatment of neuroendocrine tumours. [Neuroendokrin daganatok gyógyszeres kezelése.] Orv Hetil. 2011; 152: 379–391. [Hungarian]
- [12] Reismann P. Study of the toll-like receptor 4 gene polymorphisms in diseases presenting with subclinical and chronic inflammation. [A Toll-like receptor-4-polimorfizmus vizsgálata szubklinikus és krónikus gyulladással járó betegségekben.] Orv Hetil. 2011; 152: 1855–1858. [Hungarian]
- [13] Kirschner Gy, Balla B, Kósa J, et al. Literature review and presentation of our own research results regarding the effects on bone of tyrosine kinase inhibitors imatinib and nilotinib used in the treatment of oncohematological diseases. [Az onkohematológiai betegségek kezelésében használt tirozinkináz-gátló imatinib és nilotinib csonthatásainak irodalmi áttekintése és a saját kutatási eredmények bemutatása.] Orv Hetil. 2016; 157: 1429–1437. [Hungarian]
- [14] Jakab L. Oligo- and polysaccharides, proteoglycans. [Oligo- és polisacharidok, proteoglikánok.] Orv Hetil. 2018; 159: 620–627. [Hungarian]
- [15] Buzás GyM. Pharmacology. In: History of peptic ulcer disease. [Farmakológia. In: A peptikus fekélybetegség története.] Akadémiai Kiadó, Budapest; 2012; pp. 448–486. [Hungarian]
- [16] Sneader W. Drug discovery. A history. John Wiley & Sons Ltd, Chichester, 2015.
- [17] Hetényi G. Current problems of peptic ulcer disease. [A fekélybetegség időszerű kérdései.] Akadémiai Kiadó, Budapest, 1954; pp. 138–139. [Hungarian]
- [18] Black JW, Duncan WA, Durant JC, et al. Definition and antagonism of histamine H₂-receptors. Nature 1972; 236: 385–390.
- [19] Tulassay Zs, Döbrönte Z, Farkas I, et al. Ebrotidine versus ranitidine for healing and prevention of relapse of duodenal ulcer. A multicentre, double blind parallel, randomized, controlled study. Arzneimittelforschung 1997; 47: 551–556.
- [20] Takenaka R, Okada H, Kawano A, et al. Randomized study of lafutidine vs lansoprazole in patients with mild gastroesophageal reflux disease. World J Gastroenterol. 2016; 22: 5430–5435.
- [21] Kiss R, Keserű GM. Structure-based discovery and binding site analysis of histamine-receptor ligands. Expert Opin Drug Discov. 2016; 11: 1165–1185.
- [22] Tárnok F, Jávorski T, Mózsik Gy, et al. Drug combinations in peptic ulcer therapy. In: Szabó S, Mózsik Gy. (eds.) New pharmacology of ulcer disease. Elsevier, New York, NY–Amsterdam–London, 1986; pp. 78–91.
- [23] Schwartz JC. The histamine H₃ receptor: from discovery to clinical trials with pitolisant. Br J Pharmacol. 2011; 163: 713–721.
- [24] Thurmond RL, Venable J, Savall B, et al. Clinical development of histamine H₄ receptor antagonists. Hand Exp Pharmacol. 2017; 241: 301–320.
- [25] Szabó S. Experimental basis for a role for sulfhydryls and dopamine in ulcerogenesis: a primer for cytoprotection–organoprotection. Klin Wochenschr. 1986; 64(Suppl 7): 116–122.
- [26] Tolstanova G, Deng X, Ahluwalia A, et al. Role of dopamine and D₂ dopamine receptor in the pathogenesis of inflammatory bowel disease. Dig Dis Sci. 2015; 60: 2963–2975.
- [27] Rapport MM, Green AA, Page IH. Serum vasoconstrictor serotonin, isolation and characterization. J Biol Chem. 1948; 176: 1243–1251.
- [28] Gaddum JH, Picarelli ZP. Two kinds of tryptamine receptors. Br J Pharmacol Chemother. 1957; 12: 323–328.
- [29] Berger M, Gray JA, Roth BL. The expanded biology of serotonin. Annu Rev Med. 2009; 60: 355–366.
- [30] Rehfeld JF. A centenary of gastrointestinal endocrinology. Horm Metab Res. 2004; 356: 735–741.
- [31] Gregory RA. The gastrointestinal hormones: an historical review. In: Chen TS, Chen PS. (eds.) The history of gastroenterology. Parthenon Publishing Group, New York, NY–Oxford, 1995; pp. 61–90.

- [32] Levine R, Krenning EP. Clinical history of the theranostic radionuclide approach to neuroendocrine tumors and other types of cancer: Historical review based on an interview of Eric P. Krenning by Rachel Levine. *J Nucl Med.* 2017; 58(Suppl 2): 3S–9S.
- [33] Rehfeld JF. Cholecystokinin – from local gut hormone to ubiquitous messenger. *Front Endocrinol* 2017; 8: 47. Doi: 10.3389/fendo.2017.00047. eCollection 2017.
- [34] Herszényi L, Mihály E, Tulassay Zs. Somatostatin and gastrointestinal tract. Clinical experiences. [A szomatostatin és az emésztőrendszer. Klinikai tapasztalatok.] *Orv Hetil.* 2013; 154: 1535–1540. [Hungarian]
- [35] Kojima M, Hosoda H, Date Y, et al. Ghrelin is a growth-hormone-releasing acylated peptide from stomach. *Nature* 1999; 402: 656–660.
- [36] Balázs L. History of chemistry. Vols. I–II. [A kémia története. I–II. kötet.] Nemzeti Tankönyvkiadó, Budapest, 1996.
- [37] Krebs EG. Historical perspectives on protein phosphorylation and classification system for protein kinases. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci.* 1983; 302: 3–11.
- [38] Kazanietz A. Receptor tyrosine kinases and their targets. *Curr Opin Genet Dev.* 1994; 4: 5–14.
- [39] Immler JL, Tauszig S, Jouanguy E, et al. LPS-induced immune response in *Drosophila*. *J Endotoxin Res.* 2000; 6: 459–462.
- [40] Poltorak A, Ricciardi-Castagnoli P, Citterio S, et al. Physical contact between lipopolysaccharide and toll-like receptor 4 revealed by genetic complementation. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2000; 97: 2163–2167.
- [41] Cario E, Rosenberg IM, Brandwein SL, et al. Lipopolysaccharide activates distinct signaling pathways in intestinal epithelial cell lines expressing toll-like receptors. *J Immunol.* 2000; 164: 966–972.
- [42] Lu Y, Li X, Liu S, et al. Toll-like receptors and inflammatory bowel disease. *Front Immunol.* 2018; 9: 72. Doi: 10.3389/fimmu.2018.00072. eCollection 2018.
- [43] Sipos F, Fűrő I, Constantinovits M, et al. Contribution of TLR signaling to the pathogenesis of colitis-associated cancer in inflammatory bowel disease. *World J Gastroenterol.* 2014; 20: 12713–12721.
- [44] Kiziltas S. Toll-like receptors in pathophysiology of liver diseases. *World J Hepatol.* 2016; 8: 1354–1369.
- [45] Yuan F, Zhang W, Mu D, et al. Kupffer cells in immune activation and tolerance toward HBV/HCV infection. *Adv Clin Exp Med.* 2017; 26: 739–745.

(Buzás György Miklós dr.,
Budapest, Mester u. 45., 1095
e-mail: drbgym@gmail.com)

ÁLLÁSAJÁNLAT

A Gottsegen György Országos Kardiológiai Intézet (1096 Budapest, Haller u. 29.) pályázatot hirdet **anesteziológus és intenzív terápiás szakorvos** munkakörbe, határozatlan idejű közalkalmazotti kinevezéssel, személyre szabott, kiemelt bérezéssel.

Feladatai:

Altatás a Szívsebészeti/Érsebészeti műtőkben, Haemodinamikai Laborban, Elektrofiziológiai és Pacemaker Osztály műtőiben és az ambulancián. Osztályos munka végzése a felnőtt szív- és érsebészeti Intenzív Osztályon. Részvétel az Anesteziológiai és Intenzív Osztály ügyeleteiben és behívásos ügyeleteiben. Részvétel az anesteziológiai ambulancia munkájában, preoperatív betegelőkészítésben és konzílium adása a társosztályok számára.

Pályázati feltételek:

- orvosi egyetem
- anesteziológia és intenzív terápia szakvizsga vagy általános orvos szakvizsga előtt
- érsebészeti anesztéziában való jártasság
- büntetlen előélet, egészségügyi alkalmasság

Előnyt jelent:

- szívsebészeti anesztéziában való jártasság
- angol nyelvtudás

A Pályázat benyújtásának módja és helye:

Elektronikus úton: vali.nemeth@kardio.hu

Postai úton: Németh Valéria humánpolitikai igazgató részére, „Anesteziológus és intenzív terápiás szakorvos pályázat” megjelöléssel, az alábbi címre: 1096 Budapest Haller u. 29.